

7 月度学術講演会

日 時	7 月 23 日 (土) 午後 2 時
演 題	心不全治療の潮流
講 師	社会医療法人寿会 富永病院 心臓病センター センター長 稲垣正司 先生
出席者数	20 名
担 当	富永良子
共 催	第一三共(株)

1785 年にジギタリス葉末が心不全の治療に有効なことが初めて報告されて以来、数多くの薬剤が心不全治療薬として開発されてきた。図 1 にその主なものについて心不全に対する効果が報告された年代順に並べた。これは効果が最初に報告された年であり、心不全治療薬として薬剤の評価が確立された年ではない。ジギタリスや利尿薬が製剤化され臨床で使用されるようになったのは 1940~1950 年頃であるが、その後、血管拡張薬や ACE 阻害薬、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、ARB が心不全の治療薬として使用されるようになった。心不全 (HFrEF: 心駆出率の低下した心不全) では、心拍出量の低下を生体が代償しようとして、さらに心不全の病態が悪化する悪循環に陥っているが、心不全の治療薬はこの悪循環を断ち切るように作用する (図 2)。1990 年代から 2000 年代初めには、これらの薬剤を用いた大規模臨床試験が多く行われ、ACE 阻害薬、ARB、MR 拮抗薬の RAAS 阻害薬と β 遮断薬の生命予後改善効果が明らかとなり、心不全の治療は大きく進歩した。日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン 2017 では、ACE 阻害薬、ARB、MR 拮抗薬の RAAS 阻害薬と β 遮断薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬がクラス I で推奨されており、ジギタリス、ピモベンダン、バソプレシン受容体拮抗薬 (トルバプタン) がクラス II a で推奨されている。

2000 年代後半以降しばらくの間、心不全の新薬は出ていなかったが、2010 年代末から立て続けに、イバブラジン、ARNi (サクビトリルバルサルタン)、SGLT2 阻害薬、ベルイシグアトの 4 種類の新しい心不全治療薬が日本でも発売された。

イバブラジンは、心臓の洞結節で拍動のリズム電流を発生させる HCN (過分極活性化環状ヌクレオチド依存性) チャネルを抑制する。 β 遮断薬で心拍数が毎分 75 回以下にならない心不全患者で、この薬により心不全入院が抑制されることが示された。

サクビトリルバルサルタンは、ARB とネプリライシン阻害薬の複合体である。ネプリライシンは分解酵素であり様々な物質を分解するが、そのターゲットに ANP、BNP があるので、それらの分解を阻害して ANP と BNP が増えることで利尿や心保護に作用すると考えられている。サクビトリルバルサルタンは、大規模臨床試験で ACE 阻害薬と head to head の比較を行い生命予後改善効果に優れることが示された初めての薬剤である。

SGLT2 阻害薬は、もともとは糖尿病治療薬として開発されたが、2 型糖尿病の患者を対象とした大規模臨床試験の中で、総死亡・心血管死亡を有意に抑制することが示された。その中でももっとも多く抑制されたのが心不全だった。その後、心不全患者 (糖尿病の有無を問わない) を対象として行われた大規模臨床試験で、心血管死と心不全入院を抑制することが示された。

ベルイシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤である。血管を弛緩させることでよく知られている NO に対する sGC の感受性を高めたり、NO 非依存的に sGC を直接刺激することによって心筋細胞の機能を改善すると考えられている。比較的重症な心不全患者を対象とした大規模臨床試験で、心血管死または心不全入院からなる複合エンドポイントを低下させることが示された。

これらの新しい心不全治療薬の出現に伴い、2020 年以降の心不全治療は大きく変化した。急性・慢性心不全診療 2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版では、ACE 阻害薬/ARB、 β 遮断薬、MR 拮抗薬に加えて、ARNi、SGLT2 阻害薬が基本薬として加わり、イバブラジンが併用薬として記載された (図 3)。こ

のうち、ARNi、 β 遮断薬、MR拮抗薬、SGLT2阻害薬の4つの薬剤は、FANTASTIC 4と呼ばれ、現在の心不全治療薬の中心的存在と考えられている(図4)。欧州心臓病学会の2021年のガイドラインでは、ACE阻害薬/ARNi、 β 遮断薬、MR拮抗薬、SGLT2阻害薬の4剤をすべての心不全(HFrEF)患者に投与することが推奨されている(図5)。

これまでの心不全の臨床では、心不全治療薬は、心不全の悪化があった場合などに1剤ずつ順を追って追加投与し、増量する場合も1剤ずつ徐々に増量するような投与方法が採用されることが多かった。しかしながら、最近の欧米のキー・オピニオン・リーダーの考えでは、心不全と診断した時点で、FANTASTIC 4の4剤全てを4週間以内に投与開始し、その後に各薬剤を増量していくのが良いとされ、心不全治療薬の投与方法は変化してきている(図6)。

講演では、最後に、心不全患者に多く合併する心房細動の抗凝固療法についても触れさせていただいた。